# (19) World Intellectual Property Organization International Bureau

# ZIPO OMPI

# 

# (43) International Publication Date 18 July 2002 (18.07.2002)

### **PCT**

# (10) International Publication Number WO 02/055025 A2

(51) International Patent Classification7:

A61K

(21) International Application Number: PCI/US02/00787

(22) International Filing Date: 11 January 2002 (11.01.2002)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/261,654

13 January 2001 (13.01.2001) U

(71) Applicants (for all designated States except US): UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL [US/US]; 308 Bynum Hall, Campus Box 4105, Chapel Hill, NC 27599-4105 (US). GEORGIA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION [US/US]; University Plaza, Atlanta, GA 30303 (US). AUBURN UNIVERSITY [US/US]; 309 Samford Hall, Auburn, AL 36849-5112 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BOYKIN, David [US/US]; 1369 Springdale Road, NE, Atlanta, GA 30315 (US). TIDWELL, Richard, R. [US/US]; Route 3, 390 WR Clark Road, Pittsboro, NC 27312 (US). STRINGFELLOW, David [US/US]; 2027 Canary Road, Auburn, AL

36830 (US). BROCK, Kenny [US/US]; 501 Cross Creek Road, Auburn, AL 36832 (US). STEPHENS, Chad, E. [US/US]; 1217 Monticello Drive, Villa Rica, GA 30180 (US). KUMAR, Arvind [US/US]; 75 Jon-Jeff Drive NW, Lilburn, GA 30047 (US). WILSON, W., David [US/US]; 1669 Dyson Drive, Atlanta, GA 30307 (US). GIVENS, Daniel [US/US]; 483 Chadwick Lane, Auburn, AL 36832 (US). DYKSTRA, Christine [US/US]; 119 Plantation Road, Auburn, AL 36832 (US).

(74) Agent: ABRAMSON, Jarett, K.; Myers Bigel Sibley & Sajovec, P.O. Box 37428, Raleigh, NC 27627 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOUNDS, METIIODS AND COMPOSITIONS USEFUL FOR THE TREATMENT OF BOVINE VIRAL DIARRHEA VIRUS (BVDV) INFECTION AND HEPATITIS C VIRUS (HCV) INFECTION

(a) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 1,4-dioxane, Δ
 (b) H<sub>2</sub>, Pd/C, EIOAc, EIOH
 (c) SnCl<sub>2</sub> dihydrate, EtOH, DMSO Δ

Legend for compounds 2-5: a:  $X_1 = H$ ,  $X_2 = H$ b:  $X_1 = Me$ ,  $X_2 = H$ c:  $X_3 = OMe$ ,  $X_2 = H$ d:  $X_1 = Cl$ ,  $X_2 = H$ 

: X1 = CF3, X2=H

SCHEME 2

(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds and methods that are useful in treating members of the Flaviviridae family of viruses. Compounds of the present invention will have a structure according to Formulas (I) - (VI) as recited throughout the application.

### WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5: C07C 257/18, A61K 31/155 C07D 311/22, 213/78 A61K 31/35, 31/44

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 93/16036

(43) Internationales A1

Veröffentlichungsdatum:

19. August 1993 (19.08.93)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP93/00070

(22) Internationales Anmeldedatum: 14. Januar 1993 (14.01.93)

(30) Prioritätsdaten:

P 42 03 201.6 5. Februar 1992 (05.02.92) DE P 42 24 289.4 23. Juli 1992 (23.07.92) DE P 42 44 241.9 24. Dezember 1992 (24.12.92) DE

(71) Anmelder (nur für AU CA GB IE NZ): BOEHRINGER IN-GELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB IE NZ US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]: Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ANDERSKEWITZ, Ralf [DE/DE]; Stromberger Str. 36 c, D-6530 Bingerbrück (DE). SCHROMM, Kurt [DE/DE]; In der Dörrwiese 35, D-6507 Ingelheim (DE). RENTH, Ernst-Otto [DE/DE]; Frankenstraße 11, D-6507 Ingelheim (DE). HIM-MELSBACH, Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, D-7951 Mittelbiberach (DE). BIRKE, Franz [DE/DE]; Albrecht-Dürer-Str. 23, D-6507 Ingelheim (DE). FÜGNER, Armin [DE/DE]; Im Hippel 31, D-6535 Gau-Algesheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM KG; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).

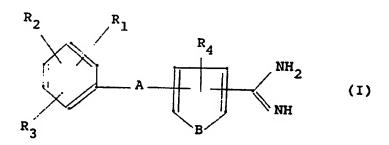
(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: NOVEL AMIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDIAMENTS WITH LTB₄ ANTAGONISTIC EFFECT

(54) Bezeichnung: NEUE AMIDINDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL MIT LTB4-ANTAGONISCHER WIRKUNG



(57) Abstract

Compounds of formula (I), which are defined in more detail in the description, can be prepared by conventional methods and are used for therapeutic purposes in the usual galenical preparations.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), die in der Beschreibung näher erläutet ist, können nach konventionellen Methoden hergestellt und in üblichen galenischen Zubereitungen therapeutisch verwendet werden.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

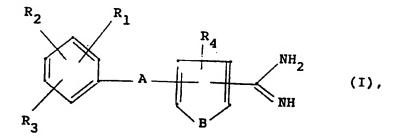
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfhögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich		•	MR	Mauritanien
AU .	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
88	Barbados	CA	Gahon	NL	Niederlande
BE	Belgien	CB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	CN	. Guinca	NZ	Neusceland
BG	Bulgarien .	CR	Griechenland	.PL	Polen
BJ	Benin	HU-	Ungarn	PT	Portugal
BR	Brasilien	31	Irland	RO.	Rumänien
.CA	Kanada	1.1	Italien	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JΡ	Japan -	· SD	Sudan :
CC.	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE ·	Schweden:
CH	Schweiz	KR-	Republik Korea	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SN	Senegal
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	1.17	Luxemborg	· · TG	Togo
DE	Deutschland	MC	Monaco	UA	Ukraine
· DK	Dänemark	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MI.	Mali	VN	Vietnam
FI	Finnland	MN	Mongolei		
			•		

NEUE AMIDINDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL MIT L ${\sf LTB_4}$ -ANTAGONISCHER WIRKUNG

Die Erfindung betrifft neue Amidinderivate, ihre Herstellung nach konventionellen Methoden und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

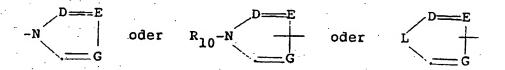
Die neuen Amidinderivate entsprechen der Formel



in der

und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, für  $CF_3$ , Halogen,  $R_5$ ,  $OR_5$ ,  $COR_6$ ,  $SR_6$ ,  $SOR_6$ ,  $SO_2R_6$ ,  $SO_2NR_5R_7$ ,  $C(OH)R_5R_7$  oder gemeinsam auch für die mit benachbarten C-Atomen des Benzolrings verknüpften zweibindigen Gruppen  $-CR_8=CR_9-CH=CH-$ ,  $-CH=CR_8-CR_9=CH-$ ,  $-CR_8=CH-CR_9=CH-$ ,  $-O-CHR_{10}-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-CH_2$ 

 $C(OH)R_5R_7$  steht (wobei, falls  $R_3$  gleich  $R_5$  ist,  $R_5$  nur dann H sein kann, wenn mindestens einer der Substituenten  $R_1$  und  $R_2$  nicht H bedeutet), für einen heterocyclischen Fünfring mit 1 bis 3 Heteroatomen und der Formel



(worin D, E und G, die gleich oder verschieden sein können, CH, N,  $C-(C_1-C_4-Alkyl)$  oder C-Phenyl bedeuten und L O oder S ist),

- $R_4$  für Halogen,  $NH_2$ ,  $NH-(C_1^2C_4-Alkyl)$ ,  $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$ , OH,  $C_1-C_4-Alkoxy$ ,
- $R_5$  für H,  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl, Phenyl, gegebenenfalls durch Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy oder  $C_2$ - $C_5$ -Acyl substituiertes Phenyl oder Phenyl- $(C_1$ - $C_4$ -Alkyl),
- für  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl, Phenyl oder gegebenenfalls durch Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy oder  $C_2$ - $H_5$ -Acyl substituiertes Phenyl,
- $R_7$  für H oder  $C_1 C_{12} Alkyl$ ,
- $R_8$ ,  $R_9$  (die gleich oder verschieden sein können) für H, OH,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy oder  $C_2$ - $C_5$ -Acyl,
- $R_{10}$  für H oder  $C_1-C_4$ -Alkyl,
- $R_{11}$ ,  $R_{12}$ , die gleich oder verschieden sein können, für H, OH, Halogen,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,

A für eine der Gruppen

$$x_1-x_2 \tag{II}$$

$$x_2^{-A_2} - x_3^{-A_3} \tag{III}$$

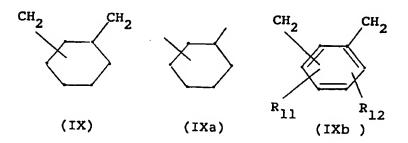
$$x_4 - x_2 - x_2 \tag{IV}$$

$$(CH_2)_{1-2}^{-NH-CO-(CH_2)_{1-3}-X_2}$$
 (V)

$$-CH=CH-A_2-X_2$$
 (VI)

B für CH=CH, CH=N, S oder





 $A_2$  für  $C_1-C_5$ -Alkylen,

ı İ

X<sub>4</sub> für NH-CO, CO-NH, NH-SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NH oder NH-CO-NH steht,

und können (wenn sie eine oder mehrere chirale Zentren enthalten) als Racemate, in enantiomerenreiner bzw. angereicherter Form, gegebenenfalls als Diastereomerenpaare sowie (bei Vorhandensein einer Doppelbindung) in cis- oder trans-Form und jeweils als freie Basen oder als Salze, vorzugsweise mit physiologisch verträglichen Säuren, vorliegen.

Bevorzugt sind (im Rahmen der obigen Definitionen) Verbindungen der Formel

in der

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, R<sub>7</sub>, OR<sub>7</sub>, COR<sub>6</sub> Halogen oder gemeinsam auch die mit benachbarten C-Atomen des Benzolrings verknüpften zweibindigen Gruppen -CR<sub>8</sub>=R<sub>9</sub>-CH=CH-, -CH=CR<sub>8</sub>-CR<sub>9</sub>=CH-, -O-CHR<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- bedeuten,

R<sub>3</sub> für Halogen, CF<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, OR<sub>7</sub>,

 ${\rm CO-(C_1-C_4-Alkyl)}$ ,  ${\rm NH-CO-(C_1-C_4-Alkyl)}$ ,  ${\rm NHSO_2-(C_1-C_4-Alkyl)}$  oder  ${\rm N(R_{10})_2}$  steht (wobei  ${\rm R_7}$  nur dann H sein kann, wenn mindestens einer der Substituenten  ${\rm R_1}$  und  ${\rm R_2}$  nicht H bedeutet) oder für einen heterocyclischen Fünfring wie

 $R_6$  und  $R_7$  die obige Bedeutung haben,

und

A für die Gruppe II steht.

Als Gruppe der Formel II seien besonders hervorgehoben:

6

Unter den Bedeutungen von A seien hervorgehoben:

Weiterhin sind hervorzuheben die Verbindungen der Formel

OR
$$n-C_3H_7$$
 $O-(CH_2-CH_2)_b-O-(C_6H_4)_a$ 
 $NH_2$ 

worin

a O oder 1,

b 1 oder 2,

R  $C_1-C_4$ -Alkyl, im Falle a = 0 oder 1/b = 1 und im Falle a = 1/b = 2 außerdem Wasserstoff bedeutet und R vorzugsweise  $CH_3$ ,  $C_2H_5$  oder auch H ist und für a = 1, b bevorzugt 1 bedeutet.

In den obigen Definitionen bedeutet "Halogen" F, Cl, Br oder J, vorzugsweise F, Cl. Soweit die aufgeführten Gruppen Alkylketten sind oder solche enthalten, können diese geradkettig oder verzweigt sein. Die Alkylketten in  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  enthalten bevorzugt bis zu 6 C-Atome, vor allem 1 bis 4 C-Atome. Insbesondere als Bestandteil von  $COR_6$  kann  $R_6$  in der Bedeutung "Alkyl" auch ein- oder mehrfach fluorsubstituiert sein. Als Substituenten von Ringsystemen sind als Alkyle Methyl, Ethyl und die Propyle hervorzuheben. Ein bevorzugter Acylrest ist  ${\tt COCH}_3$ , bevorzugter Alkoxyrest ist CH30. Die Brücke A enthält bevorzugt 4 bis 6 Glieder. Die Gruppe ist so zwischen den beiden Ringsystemen in Formel I und in entsprechenden Formeln angeordnet, wie es der Schreibung der Formeln II bis VI entspricht, während die für  $R_1$  und  $R_2$  gemeinsam geltenden Gruppen nicht richtungsorientiert aufgeführt sind. Bedeutet  $\mathtt{R_1}$  und  $\mathtt{R_2}$  gemeinsam eine zweibindige Gruppe, so steht R<sub>3</sub> vorzugsweise für H oder  $C_2-C_5$ -Acyl, etwa Acetyl. Die Gruppen  $R_1$ ,  $R_2$  und R<sub>3</sub> sollen nicht alle gleichzeitig für CF<sub>3</sub>, COR<sub>6</sub>, SR<sub>6</sub>, SOR<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub> oder  $C(OH)R_5R_7$  stehen, vielmehr sind diese Gruppen sowie  $\mathrm{OR}_5$  in der Bedeutung Phenoxy bzw. substituiertes Phenoxy bevorzugt nur einmal oder eventuell auch zweimal vorhanden, wobei als weitere Substituenten vor allem Alkyl, Acyl, Halogen hinzutreten können. Die Bindungen bzw. CH2-Gruppen in IX/IXa/IXb befinden sich im allgemeinen in  $\alpha$ -Stellung zueinander. Typische Gruppen für A sind z.B.  $O-(CH_2)_2-O$ ,  $O-(CH_2)_4-O$ , wobei auch eines der O-Atome durch S,

NH oder CO ersetzt sein kann, ferner Gruppen wie  $\mathrm{CH_2-CH_2-CONH}$ ,  $\mathrm{CH_2-CH_2-NH-CO}$ ,  $\mathrm{CO-NH-CH_2-CH_2}$  oder  $\mathrm{NH-CO-CH_2-CH_2}$ . Die Amidinogruppe befindet sich meist in para-Stellung zu dem C-Atom, mit dem A verknüpft ist.

Die neuen Verbindungen werden nach konventionellen Methoden hergestellt.

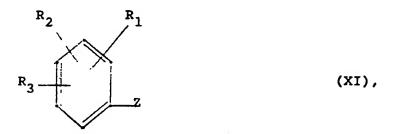
### 1. Umsetzung von Imidoestern der Formel

$$R_3$$
 $R_4$ 
 in der R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub>, A und B die obige Bedeutung haben und R bevorzugt für einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder für Benzyl steht (jedoch kann der Fachmann gewünschtenfalls auch Derivate anderer Alkohole einsetzen), und Ammoniak. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen etwa 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemischs, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und etwa 100°C bzw. der Siedetemperatur, soweit diese niedriger ist. Geeignete Lösungsmittel sind polare Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Propanole.

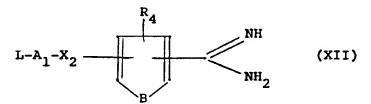
Bei hinreichend säurestabilen Ausgangsstoffen kann die Umsetzung statt über die Imidoester auch über die entsprechenden Säureimidchloride erfolgen. 2. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen A eine über O oder S mit mindestens einem der Ringsysteme verknüpft ist:

### Umsetzung

(a) eines Phenols oder Thiophenols der Formel



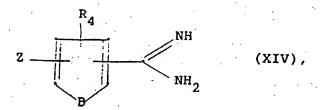
worin Z OH oder SH darstellt und  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



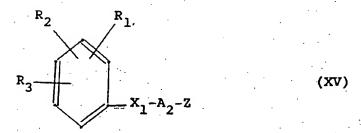
bzw.

worin  $A_1$ ,  $A_2$ , B,  $R_4$ ,  $X_2$  und  $X_3$  die obige Bedeutung haben und L für eine nucleofuge Abgangsgruppe steht, bzw.

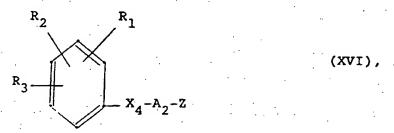
## (b) eines Phenols oder Thiophenols der Formel



worin B,  $R_4$  und Z die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



bzw.



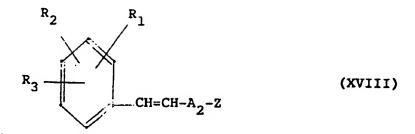
bzw.

$$R_3$$

$$(XVII),$$

$$(CH_2)_{1-2}-NH-CO-(CH_2)_{1-3}-Z$$

bzw.

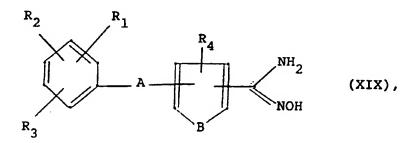


worin  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und Z die obige Bedeutung haben.

Die Umsetzung erfolgt in aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril oder Alkoholen wie Methanol, Ethanol oder Propanol unter Zusatz einer Base (Metallcarbonate, Metallhydroxide, Metallhydride) bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 140°C bzw. der Siedetemperatur des Reaktionsgemischs.

Die Phenole oder Thiophenole können auch in Form von Salzen, etwa der Alkalisalze, eingesetzt werden. Als nucleofuge Abgangsgruppe eignen sich z.B. Halogene, etwa Br, Cl.

## 3. Reduktion eines Amidoxims der Formel



worin A, B und  $R_1$  bis  $R_4$  die obige Bedeutung haben.

Für die Stufe der Reduktion von XIX eignet sich die katalytische Hydrierung, insbesondere mit Raney-Nickel in einem niederen Alkohol, z.B. Methanol.

Zweckmäßig wird das Amidoxim der Formel XIX unter Zugabe der berechneten Menge derjenigen Säure, deren Salz als Endprodukt gewünscht wird, in Methanol gelöst und bei Raumtemperatur unter leichtem Druck, z.B. bei 5 bar, bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme hydriert.

Die Ausgangsstoffe können nach üblichen Methoden aus bekannten Verbindungen erhalten werden.

So können die Ausgangsstoffe für Verfahren 1 aus den entsprechenden Nitrilen durch Umsetzung mit HCl über die Stufe der Imidchloride bzw. direkt durch Umsetzung mit z.B.  $C_1$ - $C_6$ -Alkoholen bzw. Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie HCl erhalten werden. Auch die Umsetzung der Nitrile mit H<sub>2</sub>S in Lösungsmitteln wie Pyridin oder Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließende Alkylierung bzw. Benzylierung führen zu Verbindungen der Formel X. Ausgehend von Carbonsäureamiden, die im übrigen den Verbindungen der Formel X entsprechen, gelangt man auch durch Umsetzung mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxoniumtetrafluoroborat in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur zu Verbindungen der Formel X.

Für die Herstellung der Ausgangsstoffe XIX können auch

Umsetzungen entsprechender Amidoxime anstelle von Amidinen analog Verfahren 1 oder 2 dienen; durch analoge oder Umsetzung entsprechender Nitrile, aus denen abschließend durch Addition von Hydroxylamin die Ausgangsstoffe XIX entstehen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind therapeutisch verwendbar, insbesondere aufgrund ihrer LTB4-antagonistischen Wirkung. Sie eignen sich daher für die Anwendung vor allem bei solchen Krankheiten, bei denen entzündliche und/oder allergische Vorgänge eine Rolle spielen, beispielsweise, Asthma, Colitis ulcerosa, Psoriasis, ferner zur Behandlung einer durch nichtsteroidale Antiphlogistika induzierten Gastropathie. Die neuen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet werden, z. B. mit Antiallergika, Sekretolytika, B2-Adrenergika, inhalativ anwendbaren Steroiden, Antihistaminika und/oder PAF-Antagonisten. Die Verabreichung kann topisch, oral, transdermal, nasal, parenteral oder inhalativ erfolgen.

Die therapeutische oder prophylaktische Dosis ist außer von der Wirkungsstärke der einzelnen Verbindungen
und dem Körpergewicht des Patienten - abhängig von der
Beschaffenheit und Ernsthaftigkeit des
Krankheitszustandes. Bei oraler Anwendung liegt die
Dosis zwischen 10 und 250 mg, vorzugsweise zwischen 20
und 200 mg. Bei inhalativer Anwendung werden dem
Patienten zwischen etwa 2 und 20 mg Wirkstoff zugeführt.
Die neuen Verbindungen können in üblichen Zubereitungen
verabreicht werden, etwa als Tabletten, Dragées,
Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen,
Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben,
Suppositorien.

Die nachstehenden Beispiele zeigen einige Möglichkeiten für die Formulierung der Darreichungsformen.

### <u>Formulierungsbeispiele</u>

### 1. <u>Tabletten</u>

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung 20 Gew.-Teile Stearinsäure 6 Gew.-Teile Traubenzucker 474 Gew.-Teile

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Tabletten von 500 mg Gewicht verarbeitet. Gewünschtenfalls kann der Wirkstoffgehalt erhöht oder vermindert und die Traubenzuckermenge entsprechend vermindert oder erhöht werden.

### 2. Suppositorien

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung 100 Gew.-Teile Laktose, gepulvert 45 Gew.-Teile Kakao-Butter 1555 Gew.-Teile

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Suppositorien von 1,7 g Gewicht verarbeitet.

#### 3. Inhalationspulver

Mikronisiertes Wirkstoffpulver (Verbindung der Formel I; Teilchengröße ca. 0,5 bis 7 µm) werden in einer Menge von 5 mg gegebenenfalls unter Zusatz mikronisierter Lactose in Hartgelatinekapseln abgefüllt. Das Pulver wird aus üblichen Inhalationsgeräten, z.B. gemäß DE-A 3 345 722, inhaliert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden u.a. auf ihre Wirkung in den nachstehenden Testen untersucht.

# a) <u>U937 - Rezeptorverbindungstest/LTB</u><sub>A</sub>

Die Bindung von <sup>3</sup>H-LTB<sub>4</sub> (3nM) auf vitalen U937-Zellen (differenzierte, humane monozytäre Zellinie mit natürlich exprimierten LTB<sub>4</sub>-Rezeptoren) wird durch steigende Konzentration der Testsubstanz dosisabhängig inhibiert (Inkubation 2h bei 0°C). Nach Abtrennung des ungebundenen <sup>3</sup>H-LTB<sub>4</sub> durch Membranfiltration wird die Radioaktivität des gebundenen LTB<sub>4</sub>-Rezeptor/<sup>3</sup>H-LTB<sub>4</sub>-Komplexes durch Szintilationsmessung quantifiziert. Die Bestimmung der Affinität (Inhibitionskonstante K<sub>1</sub>) erfolgte durch iterative Anpassung einer Verdrängungskurve an die Meßwerte (Programm: "gekoppelte Massengleichgewichte" auf Wang-Computer).

# b) Aggregation von neutrophilen Granulozyten des Meerschweinchens

Indiziert durch LTB<sub>4</sub> in vitro (Zunahme der Lichttransmission im Aggregometer, aufgezeichnet in mm; je Experiment Doppelbestimmung): Hemmung 2 min nach Inkubation mit Prüfsubstanz in Polydiol/DMSO.

c) <u>Leukotrien-B<sub>4</sub>-indizierte Neutrophilen-</u> <u>Akkumulation am Mäuseohr</u>

Bewertung des neutrophilen Einstroms durch fotometrische Messung (mOD/min) der

Myeloperoxidaseaktivität (Bradley et al.: J. Invest. Dermatol. 78, 206, 1982) in der Ohrhaut. Zunahme 6h nach topischer Behandlung des linken Ohres mit LTB<sub>4</sub> (beidseitig je 250 ng) gegenüber dem rechten Ohr (2 x 5  $\mu$ l Aceton als Lösungsmittel).

Substanzgabe per os in 1 %iger Tylose 300, 30 min vor  $LTB_A$ -Reiz.

## (4) Ergebnisse

- \* Rezeptorbindung U937-8 K<sub>i</sub> [nM](1)
- \*\* LTB<sub>4</sub>-ind. Neutroph. Aggr. EK<sub>50</sub> [µM](2)
- \*\*\* LTB $_4$ -ind. Neutroph. Akkum. p.o. ED $_{50}$  [mg/kg]

Die  $^3\text{H-LTB}_4$ -Rezeptorbindung an Meerschweinchen-Milzzellen in Gegenwart von 10 % Blutplasma lieferte  $\text{K}_{i}$ -Werte von z.T. weit unter 1  $\mu\text{M}$ , insbesondere zwischen 0,2 und 0,02. Die Hemmung der LTB $_4$ -induzierten Neutrophilen-Aggregation ergab  $\text{EC}_{50}$ -Werte zwischen etwa 0,5 und 0,05  $\mu\text{M}$ .

Hervorzuheben sind die Verbindungen nach Beispiel 1 und 5 sowie Nr. 10, 11, 13, 19, 20, 22, 23 aus Tabelle I, Nr. 1 aus Tabelle II, Nr. 2 aus Tabelle III.

Die nachstehenden Beispiele verdeutlichen die Herstellmöglichkeiten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Verfahren 1:

## Beispiel 1

Zu einer Lösung von 2,0 g 7-[4-(4-Cyano-phenoxy)-E-but(2)-enyloxy]-8-propy1-4H-1-benzopyran-4-on in 50 ml Chloroform und 1,5 ml Ethanol gibt man 5 ml einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (17 %). Man läßt das Gemisch 14 Tage bei Raumtemperatur stehen und fällt das Produkt mit Diethylether. Man erhält 1,15 g 7-[4-(4-Imidacarboxyethyl-phenoxy)-Ebut(2)-enyloxy]-8-propyl-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid. Der Imidoester wird mit 50 ml ethanolischer Ammoniaklösung (5 M) versetzt und 3 Stunden bei 70°C erwarmt. Man dampft das Gemisch ein und chromatographiert den Rückstand (Chloroform/Methanol 7:3, Kieselgel). Nach Umkristallisieren aus Dichlormethan/Diethylether erhält man 0,6 g 7-[4-(4-Amidino-phenoxy)-E-but(2)-enyloxy]-8-propyl-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid (Fp. 144 - 148°C).

### Beispiel 2

In eine Lösung von 2,5 g 4-[4-(2-propyl-3-methoxyphenoxy) - butyloxyl-benzonitril, hergestellt aus 2-Propyl-3-methoxy- phenol und 4-Brombutoxybenzonitril, in 40 ml Ethanol leitet man bei -20°C unter Rühren 1 Stunde Chlorwasserstoff ein und läßt das Gemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in 50 ml Ethanol auf. Dazu tropft man ein Gemisch aus 14 ml ethanolischer Ammoniaklösung und 50 ml Ethanol und läßt das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Das Lösungsmittel dampft man ab und chromatographiert den Rückstand (Chloroform/Methanol 8:2; Kieselgel 60). Man erhält 1,8 g 4-[4-(2-propyl-3-methoxy-phenoxy)butyloxy]-benzamidin-hydrochlorid-hemihydrat. (Fp. 117-121°C).

### Beispiel 3

In eine Lösung von 32,0 g 4-[(4-Acetyl-2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)-butyloxy]-benzonitril in 350 ml

Ethanol leitet man bei -20°C Chlorwasserstoff ein und rührt 48 Stunden nach. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Man erhält 41,0 g 4-[4-(4-Acetyl-2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)-butyloxy]-benzimidoethylester-hydrochlorid (Fp. 100 - 102°C Zers.). 15,0 g des Imidoesters werden bei Raumtemperatur in mehreren Portionen zu 33 ml ethanolischer Ammoniaklösung (5 M) und 100 ml Ethanol gegeben. Man läßt das Gemisch 36 Stunden bei Raumtemperatur rühren, dampft das Gemisch ein und verrührt den Rückstand mit 50 ml Wasser. Man saugt den Rückstand ab, kristallisiert aus 30 ml Ethanol um und wäscht mit Diethylether nach. Man erhält 11,5 g 4-[4-(4-Acetyl-2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)-butyloxy]-benzamidin-hydrochlorid (Fp. 182 - 183°C Zers.).

### Beispiel 4

In eine Lösung von 3,0 g 4-[4-(4-Cyano-phenoxy)-butyl-amino]-acetophenon in 40 ml Ethanol leitet man bei -20°C unter Rühren 4 Stunden lang Chlorwasserstoff ein und läßt das Gemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in 50 ml Ethanol auf. Dazu tropft man ein

Gemisch aus 14 ml ethanolischer Ammoniaklösung und 50 ml Ethanol und läßt das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Das Lösungsmittel dampft man ab und chromatographiert den Rückstand (Chloroform/Methanol 7:3, Kieselgel 60). Man erhält 0,3 g 4-[4-(4-Amidinophenoxy)butylamino]-acetophenon (Fp. 200 - 202°C).

### Verfahren 2:

### Beispiel 6

Man löst 8,2 g 4-Acetyl-3-methoxy-2-propyl-phenol in 80 ml Dimethylformamid und versetzt die Lösung portionsweise mit 1,1 g Natriumhydrid (als 80 proz. Dispersion in Weissöl). Man erwärmt das Gemisch 30 Minuten bei 80°C und versetzt mit einer Lösung von 5,75 g 4-(4-Bromproylthio)-benzamidin (hergestellt aus Dibrombutan und 4-Cyanobenzothiol über 4-(4-Brombutyl-thio)-benzonitril) in 40 ml Dimethylformamid. Nach 5 Stunden bei 80°C läßt man abkühlen, säuert mit etherischer Salzsäure an und destilliert die Lösungsmittel im Vakuum ab. Man nimmt den Rückstand in Ethanol auf und filtriert. Das Filtrat

wird eingeengt. Man wiederholt den Vorgang mit Chloroform und Acetonitril. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt. Nach dem Abdekantieren verbleiben 5,65 g eines gelbbraunen Öls. Das Produkt wird chromatographiert (Chloroform/Methanol 7:3, Kieselgel). Man erhält 2,4 g eines Öls, das aus Toluol kristallisiert wird. Man löst das Produkt in Acetonitril, säuert mit etherischer Salzsäure an. Die Kristalle werden abgesaugt, mit kaltem Acetonitril gewaschen, in Wasser gelöst und nach Zugabe von 2 N Salzsäure nochmals kristallisiert. Man erhält 0,8 g 4-[4-4-Acetyl-3-methoxy-2-propylphenoxy)-butylthio]-benzamidin-hydrochlorid (Fp. 120 - 122°C).

### Verfahren 3:

### Beispiel 7

a) 4-[4-(4-Acetylphenoxy-butoxy]-benzamidoxim

In 300 ml Dimethylformamid werden 45,6 g (0,3 mol) 4-Hydroxybenzamidoxim und 81,3 g (0,3 mol) 4-Brombutoxy-acetophenon gelöst. Nach Zugabe von 55,2 g (0,4 mol) wasserfreiem Kaliumcarbonat wird 2 Stunden auf 80°C erwärmt. Man saugt die anorganischen Salze ab, engt i.V. ein und kristallisiert aus Acetonitril um. Ausbeute: 47,8 g

Fp.: 164,5 - 165,5°C.

- b) 3-[4-(4-Acetylphenoxy)butoxy]-benzamidin Methansulfonat
  - 47,8 g der nach a) synthetisierten Verbindung

werden in der 10fachen Menge Methanol unter Zugabe der berechneten Menge Methansulfonsäure gelöst.
Nach Zugabe von Raney-Nickel wird bei 5 bar bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme hydriert. Man saugt ab, destilliert das Lösungsmittel i.V. ab und kristallisiert aus Ethanol um.

Ausbeute: 45,2 g Fp.: 204 - 204,5°C.

Entsprechend den obigen Verfahren können die weiteren Verbindungen der Formel I erhalten werden. "Ac" bedeutet im folgenden CH<sub>2</sub>CO-.

### TABELLE I

Verbindungen der Formel

$$R_a - O - (CH_2)_b - O - NH_2$$
 (Ia)

Nr. R<sub>a</sub> b Fp.[°C] (Hydrochlorid)

Nr.	R <sub>a</sub>	b	Fp.[°C]	(Hydrochlorid)
5	Ac CH <sub>3</sub>	4	124	
6		4	190	•
7		4	199 <b>–4</b>	
8	AC OH	4	189	

Nr.	R <sub>a</sub>	þ	Fp.[°C] (H	ydrochlorid
11				
	Ac	4	132-40	
12				
Ac.		4	160-3	
13				
0	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4	160-5	
	37			
14		4	228-31	
	Ac			
15 Ac	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4	140-6	
<b>√</b>	<b>,</b>			*
сн <sub>3</sub> сн (он	)	4		

Nr. R<sub>a</sub> b Fp.[°C] (Hydrochlorid)

Nr.

 $R_{\mathbf{a}}$ 

b Fp.[°C] (Hydrochlorid)

(Zers.)

166-8

Nr.	R <sub>a</sub>	þ	Fp.[°C]	(Hydrochlorid)

Nr. R<sub>a</sub> b Fp.[°C] (Hydrochlorid)

Nr. R<sub>a</sub> b Fp.[°C] (Hydrochlorid)

OCH<sub>3</sub>

39 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CO 4

40 4 194

41 Ac 6 132

## TABELLE II

# Verbindungen der Formel

Nr.	. <b>B</b>	R	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	Fp.[°C](Hydrochlorid)
				•	
1 .	CH=CH	Ac	. 0	S	
2	CH=CH	Ac	. О	so	
3	СН=СН	Ac	0	so <sub>2</sub>	160-2 (Base)
4	CH=CH	Ac	S	s	
5	N=CH	Ac	0	S	152-60
6	CH=CH	Ac	0 .	NH	200-2
7	CH=CH	Ac	S	0	196-7
8	CH=CH	Ac	SO	0	
9	CH=CH	Ac	so <sub>2</sub>	0	208
					the state of the s

## TABELLE III

Verbindungen der Formel

Ac 
$$X_1'-A-X_2'$$
  $NH_2$  (Ic)

Nr.	Α'	x' <sub>1</sub>	X' <sub>2</sub>	Fp.[°C] (Hydrochlorid)
1	CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>	o	o	215-8
2	H <sub>2</sub> C CH <sub>2</sub>	O	O	196-202

#### TABELLE IV

### Verbindungen der Formel

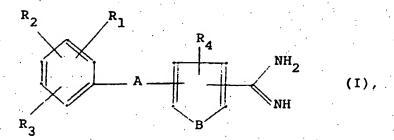
$$\begin{array}{c} R_2 \\ R_1 \\ O-(CH_2)_4-O \end{array} \qquad \begin{array}{c} R_b \\ R_4 \end{array} \qquad (Id)$$

Nr. R <sub>b</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	Fp.[°C]
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			····	(Hydrochlorid)

Nr.	R	a	ь	Fp.[°C]
1	н	o	1	178-80 (Hydrochlorid)
2	н	1	1	248-51 (Hydrochlorid)
3	н	1	2	
4	CH <sub>3</sub>	o	1	176-8 (Hydrochlorid)
5	CH <sub>3</sub>	i	1	236-40 (Methansulfonat)
6	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	0	1	
7	с <sub>2</sub> н <sub>5</sub>	0	2	
8	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0	2	
9	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1	1	·
10	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1	1	
11	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>.</b>	1	144-7 (Hydrochlorid)
12	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	0	2	

#### Patentansprüche

#### 1. Verbindungen der Formel

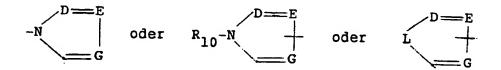


in der

und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, für  $CF_3$ , Halogen,  $R_5$ ,  $OR_5$ ,  $COR_6$ ,  $SR_6$ ,  $SO_2R_6$ ,  $SO_2NR_5R_7$ ,  $C(OH)R_5R_7$  oder gemeinsam auch für die mit benachbarten C-Atomen des Benzolrings verknüpften zweibindigen Gruppen  $-CR_8=CR_9-CH=CH-$ ,  $-CH=CR_8-CR_9=CH-$ ,  $-CR_8=CH-CR_9=CH-$ ,  $-O-CHR_{10}-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-O-$ , -O-C

für Halogen, OH,  $CF_3$ ,  $R_5$ ,  $OR_6$ ,  $COR_6$ ,  $CONR_5R_7$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2-O-(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $SR_6$ ,  $SOR_6$ ,  $SO_2R_6$ ,  $SO_2NR_5R_7$ ,  $NH-CO-(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $NR_5R_7$  oder  $C(OH)R_5R_7$  steht (wobei, falls  $R_3$  gleich  $R_5$  ist,  $R_5$  nur dann H sein kann, wenn mindestens einer der Substituenten  $R_1$  und  $R_2$  nicht H

bedeutet), für einen heterocyclischen Fünfring mit 1 bis 3 Heteroatomen und der Formel



(worin D, E und G, die gleich oder verschieden sein können, CH, N,  $C-(C_1-C_4-Alkyl)$  oder C-Phenyl bedeuten und L O oder S ist),

- $R_4$  für Halogen,  $NH_2$ ,  $NH-(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$ , OH,  $C_1-C_4-Alkoxy$ ,
- $R_5$  für H,  $C_1$ - $C_{12}$ , Alkyl, Phenyl, Phenyl- $(C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder gegebenenfalls durch Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy oder  $C_2$ - $C_5$ -Acyl substituiertes Phenyl,
- $^{R}_{6}$  für  $^{C}_{1}$ - $^{C}_{12}$ -Alkyl, Phenyl oder gegebenenfalls durch Halogen,  $^{C}_{1}$ - $^{C}_{4}$ -Alkyl,  $^{C}_{1}$ - $^{C}_{4}$ -Alkoxy oder  $^{C}_{2}$ - $^{H}_{5}$ -Acyl substituiertes Phenyl,
- $R_7$  für H oder  $C_1-C_{12}$ -Alkyl,
- $R_8$ ,  $R_9$  (die gleich oder verschieden sein können) für H, OH,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy oder  $C_2$ - $C_5$ -Acyl,
- $R_{10}$  für H oder  $C_1-C_4$ -Alkyl,
- $R_{11}$ ,  $R_{12}$ , die gleich oder verschieden sein können, für H, OH, Halogen,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,

A für eine der Gruppen

$x_{1}^{-A}_{1}^{-X}_{2}$		(II)

$$X_2 - A_2 - X_3$$
 (III)

$$x_4 - x_2 - x_2 \tag{IV}$$

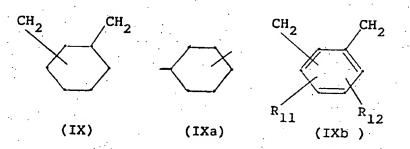
$$(CH_2)_{1-2}$$
-NH-CO- $(CH_2)_{1-3}$ -X<sub>2</sub> (V)

$$-CH=CH-A_2-X_2$$
 (VI)

B für CH=CH, CH=N, S oder



A<sub>1</sub> für C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen, cis- oder trans-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C=C-CH<sub>2</sub> oder



 $A_2$  für  $C_1$ - $C_5$ -Alkylen,

$$x_1$$
 für O, NH, S, SO, SO<sub>2</sub>, CO, CH<sub>2</sub> oder -N

 $x_4$  für NH-CO, CO-NH, NH-SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NH oder NH-CO-NH steht,

als Racemate, in enantiomerenreiner bzw. angereicherter Form, gegebenenfalls als Diastereomerenpaare sowie in cis- oder trans-Form und jeweils als freie Basen oder als Salze, vorzugsweise mit physiologisch verträglichen Säuren.

#### 2. Verbindungen der Formel

in der

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, R<sub>7</sub>, OR<sub>7</sub>, COR<sub>6</sub> Halogen oder gemeinsam auch die mit benachbarten C-Atomen des Benzolrings verknüpften zweibindigen Gruppen -CR<sub>8</sub>=R<sub>9</sub>-CH=CH-, -CH=CR<sub>8</sub>-CR<sub>9</sub>=CH-, -O-CHR<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- bedeuten,

$$R_3$$
 für Halogen,  $CF_3$ ,  $R_7$ ,  $OR_7$ ,  $CO-(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $NH-CO-(C_1-C_4-Alkyl)$ ,

 ${
m NHSO}_2-({
m C}_1-{
m C}_4-{
m Alkyl})$  oder  ${
m N(R}_{10})_2$  steht (wobei  ${
m R}_7$  nur dann H sein kann, wenn mindestens einer der Substituenten  ${
m R}_1$  und  ${
m R}_2$  nicht H bedeutet) oder für einen heterocyclischen Fünfring wie

R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> die obige Bedeutung haben,

und

- A für die Gruppe II steht.
- Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, in denen  $R_1/R_2/R_3$  die Bedeutungen  $C_2-C_5$ -Acyl/H/H;  $C_6H_5$ CO/H/H;  $C_1-C_4$ -Alkyl/OH/H;  $C_2-C_5$ -Acyl/ $C_1-C_4$ -Alkyl/H;  $C_2-C_5$ -Acyl/OH/ $C_1-C_4$ -Alkyl; OH/ $C_2-C_5$ -Acyl/ $C_1-C_4$ -Alkyl besitzen.
- Verbindungen nach Anspruch 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß A

steht.

- 5. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe II Acetylphenyl ist.
- 6. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe

für

7. Verbindungen der Formel

or 
$$n-C_3H_7$$
  $O-(CH_2-CH_2)_b-O-(C_6H_4)_a$  NH worin

a O oder 1,

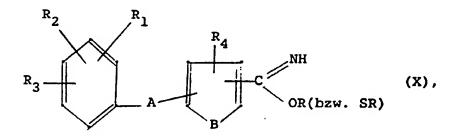
b 1 oder 2,

R  $C_1-C_4$ -Alkyl, im Falle a = 0 oder 1/b = 1 und im Falle a = 1/b = 2 außerdem Wasserstoff,

als freie Basen oder als Säureadditionssalze.

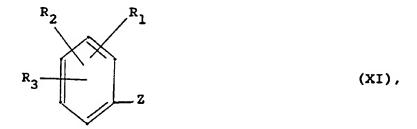
- 8. Verbindungen nach Anspruch 7, worin a = 0 oder 1/b
  = 1 oder a = 0/b = 2 ist, als freie Basen oder als Säureadditionssalze.
- 9. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei R H,  $\text{CH}_3$  oder  $\text{C}_2\text{H}_5$ , a O oder 1 und b 1 bedeutet, als freie Basen oder als Säureadditionssalze.
- 10. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei a O, b 2 und R CH<sub>3</sub> bedeutet, als freie Basen oder als Säureadditionssalze.
- Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 10.
- 12. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 10 bei der Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Krankheiten, bei denen entzündliche und/oder allergische Vorgänge eine Rolle spielen, insbesondere Asthma, Colitis ulcerosa, Psoriasis und zur Behandlung einer durch nichtsteroidale Antiphlogistika induzierten Gastropathie.
- 13. Verwendung einer wirksamen Dosis einer Verbindung nach Anspruch 1 - 10 zur Behandlung von Krankheiten, bei denen LTB<sub>4</sub>-antagonistische Verbindungen eingesetzt werden können.
- 14. Verwendung einer wirksamen Dosis einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 10 für die Behandlung von Krankheiten, bei denen entzündliche und/oder allergische Vorgänge eine Rolle spielen, insbesondere Asthma, Colitis ulcerosa, Psoriasis, sowie zur Behandlung einer durch nichtsteroidale Antiphlogistika induzierten Gastropathie.

- 15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man
  - a) einen Imidoester der Formel

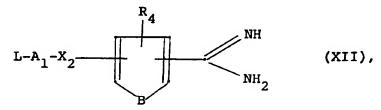


in der  $R_1$  bis  $R_4$ , A und B die obige Bedeutung haben und R bevorzugt für einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest oder für Benzyl steht, mit Ammoniak umsetzt oder daß man

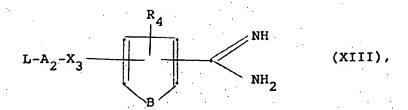
bl) ein Phenol oder Thiophenol der Formel



worin Z OH oder SH darstellt und  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel

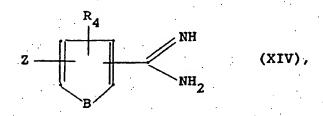


bzw.

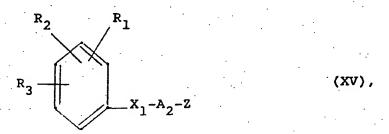


worin  $A_1$ ,  $A_2$ , B,  $R_4$ ,  $X_2$  und  $X_3$  die obige Bedeutung haben und L für eine nucleofuge Abgangsgruppe steht, bzw.

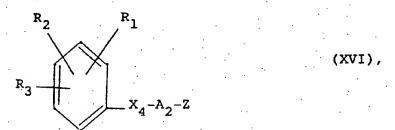
(b2)ein Phenol oder Thiophenol der Formel



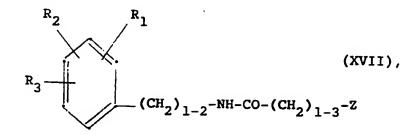
worin B,  $R_4$  und Z die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



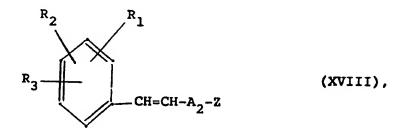
bzw.



bzw.



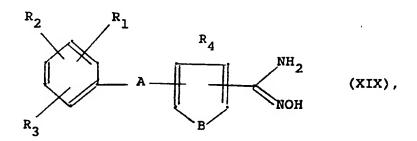
bzw.



worin  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und Z die obige Bedeutung haben, umsetzt.

oder daß man

#### c) ein Amidoxim der Formel



worin A, B und  $R_1$  bis  $R_4$  die obige Bedeutung haben, zu dem entsprechenden Amidin reduziert.

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/000.70 CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER CO7C257/18; A61K31/155; CO7D311/22; CO7D213/78; A61K31/35; According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC A61K31/44 FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl.5 C07C; A61K: C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category\* Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No. P,X EP,A,0 518 818 (CIBA-GEIGE AG) 1-15 16 December 1992 see claims EP, A, 0 518 819 (CIBA-GEIGY AG) P,X 1-15 16 December 1992 see claims JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY A 1-15 Vol. 12, 1969, WASHINGTON US pages 408 - 414 B.R.BAKER ET AL: 'IRREVERSIBLE ENZYME INHIBITORS. CLII. PROTEOLYTIC ENZYMES. X. INHIBITION OF GUINEA PIG COMPLEMENT BY SUBSTITUTED BENZAMIDINES' see page 408; example 25; tables II, III Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.. later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered the principle or theory underlying the invention to be of particular relevance document of particular relevance; the claimed invention cannot be earlier document but published on or after the international filing date considered novel or cannot be considered to involve an inventive document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other step when the document is taken alone special reason (as specified) document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other being obvious to a person skilled in the art document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report 27 April 1993 (27.04.93)13 May 1993 (13.05.93)Name and mailing address of the ISA/ Authorized officer EUROPEAN PATENT OFFICE Facsimile No. Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

International application No.

PCT/EP

93/00070

	PCI/EP	93/00070
C (Continu	ation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Vol. 17, No. 11, 1974, WASHINGTON US pages 1160 - 1166 C. HANSCH ET AL. 'STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP IN IMMUNOCHEMISTRY.2. INHIBITION OF COMPLEMENT BY BENZAMIDES.' see page 1160; examples 25, 29, 85; table I	1-14
A	EP,A,O 366 066 (R.R. TIDWELL ET AL.) 2 May 1990 see claims	1–15
А	EP,A,O 292 977 (G.D.SEARLE & CO.) 30 November 1988 see claims	1–15

#### ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

ΕP 9300070 SA 69058

This amnex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

27/0

27/04/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0518818		AU-A-	1807292	17-12-92
EP-A-0518819	16-12-92	AU-A-	1807392	17-12-92
EP-A-0366066	02-05-90	US-A- US-A- AU-B- AU-A- CA-A- CH-A- JP-A-	4963589 4933347 626033 4366789 2001359 679857 2243666	16-10-90 12-06-90 23-07-92 03-05-90 25-04-90 30-04-92 27-09-90
EP-A-0292977	30-11-88	US-A- AU-B- AU-A- DE-A- JP-A-	4889871 611153 1668188 3864582 1038045	26-12-89 06-06-91 01-12-88 10-10-91 08-02-89

Internationales Aktenzeichen

L KLASSIFIKATION DES	ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehren	en Klassifikationssymbolen sind alle anzugebe	m) <sup>6</sup>
	tentklassifikation (IPC) oder nach der nationale		·
Int.Kl. 5 C07C25			CO7D213/78
II. RECHERCHIERTE SAC	HGEBIETE		
	Recherchierter i	Mindestpriifstoff ?	
Klassifikationssytem		Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	CO7C ; A61K ;	C07D	
- -		gehörende Veröffentlichungen, soweit diese en Sachgebiete fallen <sup>8</sup>	
III. EINSCHLAGIGE VERO	FFENTLICHUNGEN °		·
Art.º Kennzeichnung	g der Veröffentlichung 11, soweit erforderlich un	ter Angabe der maligeblichen Teile 12	Betr. Anspruch Nr. 13
16. D	0 518 818 (CIBA-GEIGE AG) ezember 1992 Ansprüche		1-15
16. D	0 518 819 (CIBA-GEIGY AG) ezember 1992 Ansprüche		1-15
Bd. 1 Seite B.R.B INHIB INHIB SUBST	AL OF MEDICINAL CHEMISTRY 2, 1969, WASHINGTON US n 408 - 414 AKER ET AL. 'IRREVERSIBLE ITORS. CLII. PROTEOLYTIC ITION OF GUINEA PIG COMPL ITUTED BENZAMIDINES' Seite 408; Beispiel 25; I	ENZYME ENZYMES. X. EMENT BY	1-15
	*		
"A" Veröffentlichung, die definiert, aber nicht a "E" älteres Dokument, da tionalen Anmeldedatu "L" Veröffentlichung, die zweifelhaft erscheinen fentlichungsdatum ein nannten Veröffentlich anderen besonderen G "O" Veröffentlichung, die eine Benntzung, eine bezieht "P" Veröffentlichung, die	a angegebenen Veröffentilchungen 10 : den allgemeinen Stand der Technik ils besonders bedeutsam anzusehen ist s jedoch erst am oder nach dem interna- inn veröffentlicht worden ist geelgnet ist, einen Prioritätsanspruch zu lassen, oder durch die das Veröf- er anderen im Recherchenbericht ge- ung belegt werden soll oder die aus einem irund angegeben ist (wie ausgeführt) sich auf eine mitsdliche Offenbarung, Ausstellung oder andere Maßnahmen vor dem internationalen Anmeideda- eanspruchten Prioritätsdatum veröffent-	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach den meidedatum oder dem Prioritätsdatum ist und mit der Anmeidung nicht kollid Verständnis des der Erfindung zugrund oder der ihr zugrundeliegenden Theorie "X" Veröffentlichung vom besonderer Bedeute Erfindung kann nicht als neu oder a kelt beruhend betrachtet werden Veröffentlichung vom besonderer Bedeute Erfindung kann nicht als auf erfindruhend betrachtet werden, wenn die Veriner oder menreren anderen Veröffentlichung ein Veröffentlichung gebracht wird und einen Fachmann naheliegend ist Veröffentlichung, die Mitglied derseibe	lert, sondern nur zum eielegenden Prinzips sangegeben ist tung; die beanspruch- uf erfinderischer Tätig- tung; die beanspruch- rischer Tätigkeit be- röffentlichung mit lichungen dieser Kate- diese Verbindung für
IV. BESCHEINIGUNG			
Datum des Abschlusses der int	ernstionalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Rech	erch en berichts
27	APRIL 1993	13. 05. 93	
Internationale Recherchenbehö EURO	ne PAISCHES PATENTAMT	Unterschrift des bevollmächtigten Bedie SANCHEZ Y GARCIA	

III. EINSC	Internationales Aktenzeichen HI.AGIGE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)	· · ·
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgebilchen Teile	Betr. Anspruch Nr.
<b>A</b>	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Bd. 17, Nr. 11, 1974, WASHINGTON US Seiten 1160 - 1166 C. HANSCH ET AL. 'STRUCTURE-ACTIVITY	1-14
	RELATIONSHIP IN IMMUNOCHEMISTRY.2. INHIBITION OF COMPLEMENT BY BENZAMIDES.' siehe Seite 1160; Beispiele 25,29,85; Tabelle I	
4	EP,A,O 366 066 (R.R. TIDWELL ET AL.) 2. Mai 1990 siehe Ansprüche	1-15
	stelle Alispruche	
<b>.</b>	EP,A,O 292 977 (G.D.SEARLE & CO.) 30. November 1988	1-15
	siehe Ansprüche	
		•
•		•
	*	•.
		. :
٠.		
٠.		. :
٠.		
·		• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •
.		
,		
` .		
. 1		
- 1		

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

9300070 EP SA 69058

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben üher die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

27/04/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichun
EP-A-0518818		AU-A-	1807292	17-12-92
EP-A-0518819	16-12-92	AU-A-	1807392	17-12-92
EP-A-0366066	02-05-90	US-A- US-A- AU-B- AU-A- CA-A- CH-A- JP-A-	4963589 4933347 626033 4366789 2001359 679857 2243666	16-10-90 12-06-90 23-07-92 03-05-90 25-04-90 30-04-92 27-09-90
EP-A-0292977	30-11-88	US-A- AU-B- AU-A- DE-A- JP-A-	4889871 611153 1668188 3864582 1038045	26-12-89 06-06-91 01-12-88 10-10-91 08-02-89